



گالانتامین؛ از اودیسه تا آزایمر

مهین سلطانی
کارشناس ارشد شیمی آلی

اشاره

همپای بیماری‌های مختلف که از گذشته تا امروز، تهدید بزرگی برای جامعه بشری بوده‌اند، دانشمندان عرصه پزشکی و دیگر شاخه‌های مرتبط با سلاح زندگی بخش دانش، در پی یافتن چاره‌ای برای درمان به کمک انسان شتافته‌اند. البته با توجه به سیر تکاملی آهسته اما پیوسته دانش بشری، تا محقق شدن این هدف راه دور و درازی باید پیموده شود. از این‌رو، مسئله درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله، بیماری آزایمر بی‌پاسخ مانده و هنوز معالجه قطعی برای آن یافت نشده است. در این میان، گالانتامین یکی از داروهای است که منشأ گیاهی دارد و در درمان انواع بیماری‌ها به ویژه آزایمر تجویز می‌شود. روشن است هر جا دستیابی به روش‌های درمانی از مسیر طبیعت گذر کرده، نتیجه‌های بهتر و سریع‌تری در پی داشته است. از این‌رو، کشف داروهای مشتق شده از گیاهان باید الگویی باشد تا نسل‌های بعدی به جست‌وجوی داروهای جدید در طبیعت بپردازند.

کلیدواژه‌ها: گالانتامین، آزایمر، مهارکننده کولین‌استراز، ترکیب آلی فسفردار

مقدمه

شگفت‌آور است اما تاریخچه گالانتامین به بیش از هزار سال پیش، به ماجرای اودیسه هومر^۱ در افسانه‌های یونان باز می‌گردد. در این کتاب، جادوگری به نام سیرسه^۲، یاران اودیسه را با استفاده از تانوره^۳ که شامل آلکالوئید آتروپین^۴ است گرفتار می‌کند. در مقابل، اودیسه برای خنثی کردن اثر این معجون، از گیاه گل‌برفی معمولی که منبعی از گالانتامین است استفاده می‌کند. در سال ۱۹۴۷، مجله‌ای در اتحاد جماهیر شوروی از حضور آلکالوئیدهای ناشناخته‌ای در گل‌برفی معمولی خبر داد. نویسندگان این مقاله مهم که نامشان هنوز هم مشخص نیست ترکیب اصلی را گالانتامین نامیدند. چند سال بعد این گروه، گالانتامین را از یک گونه دیگر گل‌برفی به نام گالانتوس ورنووی^۵ جدا کردند. پژوهشگران ژاپنی نیز همان آلکالوئید را از گل لیلی عنکبوتی سرخ به دست آوردند و نام لیکورمین^۶ را برای آن برگزیدند. سرانجام ساختار شیمیایی کاملاً پیچیده گالانتامین با سه مرکز کایرال مشخص شد.

مرحله پیشرفته‌ای از بیماری خطرناک آلزایمر محاصره شده‌اید. بیماری آلزایمر شکلی از زوال عقل در دوران سالمندی است که آلوئیز آلزایمر^{۱۴}، عصب‌شناس آلمانی بیش از صدسال پیش به درک و توضیح آن همت ورزید. این بیماری به پاس تلاش‌های وی آلزایمر نام گرفت.

چنان‌که اشاره شد، بیماری آلزایمر اختلالی پیش‌رونده در عملکرد مغز است که در جریان تخریب عصب‌ها، توانایی‌های ذهنی شخص به تدریج تحلیل می‌رود و رفته‌رفته به اوج خود می‌رسد. پیامدهای منفی این ناتوانی، حافظه، تفکر، تکلم و رفتار بیمار را در برمی‌گیرد و هر روزی که از بیماری می‌گذرد اختلال‌های شناختی به قدری شدت می‌یابد که فرد را در انجام فعالیت‌های روزمره خود با مشکل روبه‌رو می‌کند و سرانجام به مرگ وی می‌انجامد.

بنابر پژوهش‌های جدید، آلفا-توکوفرول، ویتامین E محلول در چربی و پاداکسنده‌ها، ممکن است از شدت اختلال عملکرد در کارهای معمول مانند خرید، تهیه غذا، برنامه‌ریزی و مسافرت بکاهد. از این رو، بار مسئولیت مراقبت از بیمار نیز کاهش می‌یابد. آزمایش‌ها نشان می‌دهند ویتامین E، رشد کاهش عملکرد را ۱۹ درصد در سال به تأخیر می‌اندازد. دسترس پذیری ویتامین E در داروخانه‌های محلی و البته قیمت ارزان آن، به این یافته‌ها ارزشی صدچندان می‌بخشد.



▲ شکل ۲ دکتر آلوئیز آلزایمر (چپ) و نخستین بیمار مبتلا به آلزایمر وی

در حالی که علت بیماری آلزایمر هنوز هم مبهم است پژوهش‌ها حاکی از این است که مقدار استیل کولین موجود در مغز افراد مبتلا، کاهش می‌یابد و از دست دادن سلول‌های عصبی کولینزئیک و کاهش تصاعدی عملکرد گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین با شدت نشانه‌های بیماری رابطه مستقیم دارد. استیل کولین یکی از مواد شیمیایی است که سلول‌های عصبی برای برقراری ارتباط با یکدیگر استفاده می‌کنند. این انتقال‌دهنده عصبی نقشی اساسی در عملکرد حافظه و فرایندهای یادگیری دارد.

در بررسی‌های بعدی، از دست دادن گیرنده‌های آلفا - هفت نیکوتینی استیل کولین در هیپوتالاموس و تا حدودی قشر مغزی بیماران آلزایمری حتمی شد. البته به نظر می‌رسد در مراحل پیشرفته‌تر بیماری چنین ارتباطی بین تحلیل رفتن گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین و کاهش شناختی وجود ندارد.

بنا بر یافته‌ها، فعال‌سازی گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین سبب حفاظت از عصب‌ها و در نتیجه بهبود حافظه می‌شود. بنابراین افزایش فعالیت گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در مغز باید پیشرفت بیماری را کاهش دهد. گالانتامین با تقویت فعالیت این گیرنده‌ها از پیشروی بیماری جلوگیری می‌کند.



گل لیلی عنکبوتی قرمز

گل ترگس

گل برفی معمولی

▲ شکل ۱ منابع گیاهی گالانتامین

این کشف حیاتی تا سال ۱۹۶۰ علاقه و اعتبار بسیاری در سطح جهان کسب کرد، به‌ویژه زمانی که یافته‌ها مبتنی بر سودمندی درمان بر اساس مهارکنندگی استیل کولین استراز^{۱۵} بود. گالانتامین با پایه آمونیوم نوع سوم، به راحتی از سد خونی-مغزی عبور می‌کند. امتیاز تجاری‌سازی این آلکالوئید در دهه‌های ۱۹۶۰ تا ۱۹۸۰ با نام نیوالین^{۱۶} به کشورهای بلغارستان، ایتالیا، فرانسه و آلمان محدود می‌شد.

با اینکه در سال ۱۹۷۷ اثرهای مثبت گالانتامین روی عملکرد حافظه و توانایی شناختی در انسان گزارش شد، توسعه اصولی آن به‌عنوان داروی آلزایمر تا دهه‌های نخست ۱۹۹۰ به مرحله عمل نرسید.

از آنجا که منابع طبیعی گالانتامین کمیاب‌اند و نیز جداسازی آن پرهزینه است، چند روش سنتز کلی برای تولید این دارو در نظر گرفته شده است. بارتون^{۱۷} و همکارانش نخستین گروهی بودند که دریافتند آلکالوئید بسیار سمی گالانتامین را می‌توان از یک پیش‌ماده معمولی مانند نوربلادین^{۱۱} یا از واکنش درون‌مولکولی اکسایش - کاهش جفت شدن فنول سنتز کرد.

گالانتامین سنتزی نخستین بار در سال ۲۰۰۰، برای درمان آلزایمر در سوئد به ثبت رسید. سپس در اتحادیه اروپا، ایالات متحده، کانادا، ژاپن و بسیاری از کشورهای سراسر دنیا با نام ریمینیل^{۱۲} روانه بازار شد. در آوریل سال ۲۰۰۵، شرکت تولیدکننده این دارو نام تجاری ریمینیل را به رازادین^{۱۳} تغییر داد. علت این جایگزینی، شباهت نام آن به داروهای دیابت بود و سبب خطاهای بسیار هنگام تجویز دارو می‌شد.

آلزایمر، کابوسی در بیداری

تصور کنید یک روز صبح، زمانی که از خواب برمی‌خیزید، هیچ چیز را به خاطر نیابید. جهان همیشگی پیرامون تان کاملاً ناشناخته و قدرت تفکر شما به حدی ضعیف شده باشد که نتوانید خود را از این سردرگمی برهانید. در این حالت، شما در

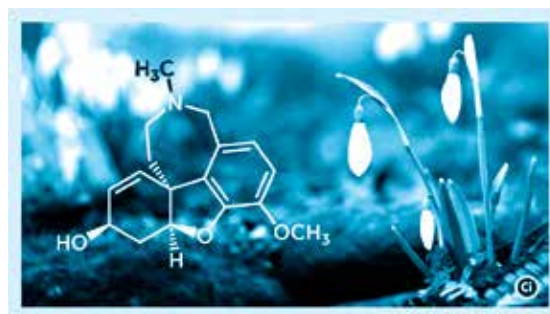
گالانتامین اثر درمانی خود را با دو سازوکار به نمایش می‌گذارد. یکی اینکه به عنوان یک مهارکننده انتخابی، برگشت پذیر و رقابتی کولین استراز عمل می‌کند. سازوکار دیگر، به طور مستقیم با گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در ارتباط است و فعالیت آن‌ها را تقویت می‌کند

گالانتامین در جایگاه دارو

گالانتامین، آلکالوئیدی با اثرهای دارویی سودمند و کمیاب است و به پشتوانه مجموعه‌ای تصادفی از خواص، یک پیشگیری‌کننده عالی به شمار می‌رود. این ماده به طور طبیعی از گیاهان تیره نرگسیان مانند گونه‌های مختلف گل‌برفی، گل نرگس و لیلی عنکبوتی سرخ استخراج می‌شود و به عنوان دارو در شکل‌های قرص، کپسول و محلول به فروش می‌رسد.

نخستین کاربرد دارویی این ماده در درمان فلج اطفال بود که از نبودن سلول‌های عصبی حرکتی نتیجه می‌شد. دیگر کاربردهای مثبت گالانتامین در بیهوشی با هدف بازیابی عملکرد عصبی - عضلانی، اختلال در سامانه مغزی - عروقی، بیماری پارکینسون همراه با زوال عقل، زوال عقل جسم لوی^{۱۵}، تقویت داروهای ضدافسردگی، اختلال اوتیسم (در خودماندگی)، اختلال شناختی در اسکیزوفرنی^{۱۶} (نوعی اختلال حرکتی که اغلب شامل حرکت‌های تکراری غیرارادی است)، مسمومیت با ترکیب‌های آلی فسفردار^{۱۷}، خونریزی‌های درون مغزی که به علت‌های مختلف روی می‌دهد و مهم‌تر از همه کمک به درمان آلزایمر در قرن حاضر است.

مموگین^{۱۸} افزون بر پانزده برابر دسترس‌ی بیشتر در مغز، پیش‌داروی غیرفعال گالانتامین است که در جریان فرایندهای آنزیمی به گالانتامین شکسته می‌شود. گفتنی است، نخستین دارویی که به منظور درمان نشانه‌های بیماری آلزایمر تأیید شد، یک آمینوآکریدین ساده به نام تاکرین^{۱۹} بود که جدی‌ترین پیامد ناخواسته مصرف آن، مشکلات کبدی معرفی شد. پس از تاکرین، دونپزیل^{۲۰} با سنتزی بسیار آسان در فهرست داروهای درمانی



▲ شکل ۳ ساختار گالانتامین

آلزایمر به ثبت رسید.

ریواستیگمین^{۲۱} - که از آلکالوئید فیزوستیگمین^{۲۲} جدا می‌شود - و گالانتامین با سازوکاری مشابه، رشد بیماری را در یک دوره

زمانی کاهش می‌دهند اما چون بیماری، به طور قطعی درمان نمی‌شود و به دلیل عوارض جانبی که در پی استفاده از این داروها پدید می‌آید بسیاری از بیماران از پذیرش درمان با آن‌ها سرباز می‌زنند.

ترکیب‌های برگرفته از عصاره گیاهان رزماری و مریم‌گلی نیز اثرهای مشابه اما ملایم، نسبت به گالانتامین نشان می‌دهند. هم‌اکنون پژوهش‌ها تا اثبات کارایی این گیاهان بر حافظه انسان همچنان ادامه دارد.

نمونه دیگر گیاهانی که عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد، گیاه ارزشمندی است که در ایران به نام کهن‌دار^{۲۳} شناخته می‌شود. این گیاه در مراحل اولیه و شکل خفیف بیماری زوال عقل می‌تواند سودمند باشد.

بی‌شک مولکول‌های الهام گرفته از طبیعت در آینده‌ای نه چندان دور، بشر را از دشوارترین چالش‌های سلامتی سربلند بیرون خواهند آورد.

سازوکار داروهای درمان آلزایمر

دارودرمانی در بیماری آلزایمر بر فرضیه کولینرژیک استوار است. در میان راهکارهای ممکن برای افزایش فعالیت کولینرژیک مغز، مهارکننده‌های استیل کولین استراز بیشترین مطالعه را به خود اختصاص داده‌اند. به دیگر سخن، مهارکننده‌های کولین استراز مقدار استیل کولین موجود در شکاف سیناپسی را با مهار کردن آنزیم مسئول آبکافت استیل کولین، افزایش می‌دهند. در نتیجه انتقال سلول‌های عصبی به راحتی ادامه می‌یابد.

درمان‌های دارویی کنونی شامل تجویز دونپزیل، ریواستیگمین، گالانتامین و ممانتین^{۲۴} می‌شوند. سه داروی نخست، به شیوه‌ای یکسان در بدن فعالیت می‌کنند اما ممانتین رفتاری متفاوت از دیگر داروهای یادشده دارد.

دونپزیل، ریواستیگمین و گالانتامین، هر سه مانع عملکرد آنزیم استیل کولین استراز می‌شوند. البته ریواستیگمین گذشته از استیل کولین استراز، آنزیم بوتیریل کولین استراز را نیز مهار می‌کند. این دو آنزیم موجب تجزیه استیل کولین در مغز می‌شوند.

گالانتامین اثر درمانی خود را با دو سازوکار به نمایش می‌گذارد. یکی اینکه به عنوان یک مهارکننده انتخابی، برگشت پذیر و رقابتی کولین استراز عمل می‌کند و اثر مهارکننده آن در برابر استیل کولین استراز حدود پنجاه برابر قوی‌تر از یک مهارکننده بوتیریل کولین استراز است. البته به مقدار ناچیز، بوتیریل کولین استراز را هم کنترل می‌کند. سازوکار دیگر، به طور مستقیم با گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین در ارتباط است و فعالیت آن‌ها را تقویت می‌کند. در نتیجه، استیل کولین بیشتری آزاد می‌شود که سلول‌های مغزی را در برابر تخریب، محافظت می‌کند. افزایش استیل کولین بهتر شدن ارتباط میان سلول‌های عصبی در گیر در حافظه و یادگیری را تحقق می‌بخشد و به طور موقت، پیشروی نشانه‌ها را در برخی از بیماران آلزایمری، کند می‌کند یا در حدی ثابت نگه می‌دارد.

برای مبتلایان به آلزایمر خفیف تا متوسط، اثرهای مثبت

تشخیص اینکه دارویی برای شخصی مناسب است یا خیر، به نظر متخصص بستگی دارد.

هم‌اکنون داروهای جدیدتری در حال بررسی هستند که با سازوکارهای مختلفی کار می‌کنند حال آنکه وجه مشترک همه آن‌ها محافظت از سلول‌های عصبی، گزارش شده است.

پیامدهای ناخواسته

در بررسی‌های پیوسته و مقایسه بین داروهای درمانی آلزایمر، شایع‌ترین عوارض جانبی شامل تهوع (۱۹ درصد)، استفراغ (۱۳ درصد)، اسهال (۱۱ درصد)، سرگیجه (۱۰ درصد) و کاهش وزن (۹ درصد) بود. به غیر از اسهال که در گالانتامین کمتر گزارش شد، مصرف دونپزیل، کمترین و ریواسیتگمین بالاترین میزان پیامدهای ناخواسته را سبب می‌شدند. بی‌خوابی، آشفتگی و بی‌نظمی در ضربان قلب از دیگر اثرهای منفی این داروها هستند. انتظار می‌رود، عوارض جانبی در روش‌های غیرخوراکی مصرف دارو مانند تزریق عضلانی کاهش یابد.

زیست دگرگونی

۹۰ درصد گالانتامین مصرفی، جذب و حجم بالایی از آن در بدن پخش می‌شود. آنزیم‌های موجود در کبد، مسئول تغییرات شیمیایی گالانتامین هستند.

متغیرهایی که دفع این دارو را محدود می‌کنند، عبارتند از سن، روابط جنسی و وزن بیمار. گالانتامین از راه ادرار بدون تغییر دفع می‌شود و نیمه‌عمر پلاسما - یعنی مدت‌زمانی که دارو از پلاسما حذف می‌شود - پس از مصرف دهانی دارو، برای آن ۵ تا ۶ ساعت طول می‌کشد.

در سال ۲۰۰۶، پژوهشگران دانشکده پزشکی مریلند^{۲۶} مطالب مهمی منتشر کردند. آن‌ها نشان دادند داروهای در دسترس برای درمان بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط می‌توانند از افراد در مقابل اثرهای سمی عوامل اعصاب و حشره‌کش‌های خاص مراقبت کنند. این یافته، درمان ایمن و مؤثری را برای کسانی که در برابر ترکیب‌های آلی فسفردار قرار می‌گیرند، فراهم می‌کند. ترکیب‌های آلی فسفردار در سراسر جهان به دو شکل عوامل شیمیایی جنگی و حشره‌کش، در خانه و کشتزارها تولید می‌شوند.

آسیب سلول‌های عصبی در قشر گلایی شکل (قشر پریفورم) که نقش کلیدی در تشخیص بوها و ادراک بازی می‌کند، بخش‌های بادامه (آمیگدال) و آسیبک (هیپوتالاموس) مغز - قسمت‌های کناره‌ای مغز که وظیفه یادگیری و حافظه را به عهده دارند - شناسه بارز قربانیان حملات سارین^{۲۷} گزارش شده است.

پیریدوستیگمین^{۲۸} در سال ۲۰۰۳، به‌عنوان مناسب‌ترین پیشگیری‌کننده عوارض ماده‌ای سمی، به نام سومان، تأیید شد. البته پیش از آن در سال ۱۹۹۱، نظامیان درگیر در جنگ خلیج فارس برای جلوگیری از اثرهای زیان‌بار عوامل اعصاب، به‌ویژه سومان از آن بهره می‌بردند. این دارو از سد خونی - مغزی عبور نمی‌کند. بیشتر جانوران درمان شده با پیریدوستیگمین هنگامی که در مقابل مقادیر سمی عوامل اعصاب قرار گرفتند

گالانتامین در آزمایش‌های ۳، ۵ و ۶ ماهه با مقادیر بیش از ۸ میلی‌گرم در روز از نظر آماری چشمگیر بود. همچنین در مقایسه بین بیمارانی که از دارونما و کسانی که از ریواسیتگمین به میزان ۶ تا ۱۲ میلی‌گرم استفاده کرده بودند، عملکرد شناختی و توان انجام دادن کارهای معمول روزانه در مصرف‌کنندگان ریواسیتگمین بهبود یافت. منظور از دارونما، شبه دارویی است که هیچ ارزش و تأثیر دارویی ندارد. اینکه چگونه با مصرف دارونما، شخص پیامدهای جانبی مورد انتظار برای داروی مورد بررسی را تجربه می‌کند، هنوز هم بحث‌برانگیز است. در واقع، دارونما شیوه‌ای درمانی است که به‌عنوان کنترل گروه شاهد در نظر گرفته می‌شود تا تأثیر هر دو روش، یکی شبه دارویی که هیچ خاصیت درمانی ندارد و دیگری درمان واقعی بیماران گروه آزمایش، مشخص شود. بنا به یافته‌های علمی، مصرف دارونما در



▲ شکل ۴ سازوکار عمل گالانتامین

بیماران می‌تواند اثرهای مثبتی در پی داشته باشد.

مصرف دونپزیل در افرادی با آلزایمر خفیف تا متوسط که به مدت ۱۲، ۲۴ یا ۵۲ هفته زیر نظر درمان بودند، رشد کمتری در عملکرد شناختی ایجاد کرد.

ممانتین

ممانتین یک آنتاگونیست^{۲۵} گیرنده‌های N - متیل - D - اسپاراتات است که با سازوکاری متفاوت از داروهای قبلی، یکی دیگر از انتقال‌دهنده‌های عصبی به نام گلوتامات را متوقف می‌کند. هنگامی که سلول‌های مغزی به علت بیماری آلزایمر آسیب می‌بینند، گلوتامات، آسیب‌دیدگی را شدت می‌بخشد. به نظر می‌رسد ممانتین به تولید گلوتامات اضافی پایان می‌دهد و از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند. تجویز این دارو در گذشته، برای درمان آلزایمر نسبتاً شدید تا شدید مجاز بود اما بنابر تصمیم نهایی کمیته تولید دارو برای استفاده انسانی که در اکتبر ۲۰۰۵ صادر شد، ممانتین برای درمان آلزایمر در مراحل متوسط تا شدید تجویز می‌شود.

ممکن است هریک از این داروها برای برخی افراد سودمند باشند در حالی که هیچ اثری روی برخی دیگر نداشته باشند.

بیماری آلزایمر اختلالی پیش‌رونده در عملکرد مغز است که در جریان تخریب عصب‌ها، توانایی‌های ذهنی شخص به تدریج تحلیل می‌رود و رفته‌رفته به اوج خود می‌رسد

التهاب موجب مقاومت به انسولین می‌شود و گالانتامین، سامانه عصبی را در پیشبرد کاهش التهاب فعال می‌کند. دکتر پاولوف خاطر نشان کرد، مقدار گالانتامین مصرفی در افراد مورد مطالعه، ۸ و ۱۶ میلی‌گرم در روز بود که پایین‌تر از بیشینه مقدار تصویب‌شده برای بیماران آلزایمری - یعنی ۲۴ میلی‌گرم در روز - است. گفتنی است در هیچ‌یک از بیماران، عوارض جانبی جدی مشاهده نشد.

بالترین اهمیت این پژوهش دو جنبه را در بر می‌گیرد، یکی اینکه این نتایج با مصرف مقادیر نسبتاً کمی از دارو به دست آمده و دیگر آنکه، کاهش التهاب و مقاومت به انسولین ممکن است خطر بیماری قلبی - عروقی را کم کند.

● داروهای ضد آلزایمر به ترک سیگار کمک می‌کنند

دانشگاه پنسیلوانیا با تمرکز روی داروهای بهبوددهنده اختلال شناختی به راه‌حلی همیشگی برای ترک سیگار و نیز اعتیاد برخی مخدرها اندیشیده است و در آزمایش‌های جانوری و انسانی به بررسی اثر گالانتامین و دونیزیل جذب شده روی نیکوتین، اقدام کرده است.

بنا به این آزمایش‌ها، به کمک یک مهارکننده کولین‌استراز، مصرف نیکوتین در موش‌های مورد مطالعه کم می‌شود. با آگاهی از این موضوع، شرکت‌کنندگان آزمایش‌های بالینی که مهارکننده کولین‌استراز دریافت کرده بودند با کاهش ۱۲ درصدی مصرف سیگار در روز روبه‌رو شدند و روزهایشان با احساس رضایت بیشتری نسبت به زمان استفاده از سیگار سپری می‌شد. مهم‌تر اینکه، کسانی که در طول نخستین هفته حیاتی، از سیگار کشیدن دست می‌کشند، احتمال ترک همیشگی سیگار در آن‌ها ۳۲ مرتبه بیشتر قوت می‌گیرد.

نیکوتین در مغز با لذت دروغینی که در اثر مصرف سیگار پدید می‌آورد، به همان گیرنده‌هایی می‌چسبد که با استیل‌کولین پیوند می‌دهند. در واقع، مهارکننده‌های استیل‌کولین‌استراز با افزایش سطح استیل‌کولین مغز موجب جایگزینی نیکوتین با استیل‌کولین در گیرنده‌های نیکوتینی می‌شوند.

بر اساس این الگو، آزمایش‌ها روی مواد اعتیادآور دیگر همچون کوکائین موفقیت‌آمیز گزارش شد. در این میان البته هشدارهایی وجود دارد که باید رعایت شوند.

● اثر داروهای ضد آلزایمر بر مبتلایان به سینه‌پهلو

در میان مصرف‌کنندگان داروهای ضد زوال عقل، بیشترین تهدید بیماری سینه‌پهلو (ذات‌الریه) در کمین کسانی است که از داروی ممانتین استفاده می‌کنند. همچنین استفاده از نوار چسب آغشته به ریواستیگمین هم با افزایش خطر همراه است. این چسب‌ها یکی از اشکال دارویی هستند که در مدت‌زمان مشخص روی پوست چسبانیده می‌شوند و از این مسیر اثر خود را اعمال می‌کنند.

در این مطالعه ارائه‌شده از دانشگاه فنلاند شرقی، افرادی که برای درمان آلزایمر خود، دونیزیل یا گالانتامین مصرف می‌کنند با کمترین خطر ابتلا به سینه‌پهلو روبه‌رو می‌شوند.

و سپس ترکیبی از داروهای آتروپین، اکسیم‌ها و بنزودیازپین دریافت کردند، زنده ماندند.

در مطالعه اثر گالانتامین روی جانوران آزمایشگاهی، نتایج شگفت‌آوری به دست آمد. پس از درمان با گالانتامین، این جانوران، حالت‌ها و رفتارهای عادی پیش از مسموم شدن با ترکیب‌های آلی فسفردار را از خود نشان دادند. اهمیت گالانتامین به خواص ضدصرع و توانایی آن در حفظ ساختار سلول‌های عصبی مربوط می‌شود. این دو ویژگی در درمان مسمومیت با ترکیب‌های آلی فسفردار امیدوارکننده بوده است.

همه جانورانی که پنج دقیقه پس از حضور در برابر مقدار مرگبار سومان و پاراکسون، داروی ترکیبی شامل گالانتامین و آتروپین را دریافت کردند، بدون هیچ عارضه‌ای زنده ماندند.

تازه‌ترین کاربردها

● کاهش التهاب و مقاومت به انسولین

گالانتامین، نشانه‌های اصلی التهاب را که نشانه سندرم متابولیک است، بیش از ۲۵ درصد کاهش می‌دهد و منجر به کاهش مقاومت در برابر انسولین می‌شود.

مجموعه‌ای از عوامل شامل افزایش فشارخون، سطح بالای قند خون، چربی بیش‌از حد دور کمر و میزان کلسترول غیرطبیعی، سندرم متابولیک را شکل می‌دهند که در افزایش بیماری‌های قلبی-عروقی و دیابت نوع ۲ به‌شدت نقش دارند. درمان کلی سندرم متابولیک هنوز ناشناخته است و پزشکان با رفع نشانه‌ها به درمان آن می‌پردازند.

در بنیاد فاینشتاین^{۲۹}، پروفیسور والننتین پاولوف^{۳۰} و همکارانش پی بردند که گالانتامین میزان التهاب را در موش‌هایی که به مرض چاقی دچار هستند، کاهش می‌دهد و از آنجا که التهاب، در سندرم متابولیک نقشی انکارناپذیر دارد، آنان تصمیم گرفتند اثر گالانتامین را در مبتلایان این بیماری بررسی کنند.

در پایان یک دوره درمان ۱۲ هفته‌ای، سطح مولکول‌های التهابی کسانی که با گالانتامین درمان شده بودند، به‌طور چشمگیری کاهش یافت و مقادیر بالاتری از مولکول‌های ضدالتهابی نسبت به بیماران گروه دارونما مشاهده شد. افزون بر این، گروه درمانی گالانتامین، کاهش در خور توجهی در سطح انسولین و مقاومت به انسولین را تجربه کردند.

فعال سازی گیرنده های نیکوتینی استیل کولین سبب حفاظت از عصب ها و در نتیجه بهبود حافظه می شود

گروه درمان با ممانتین و پیچ های ریواستیگمین به ترتیب ۱/۶ و ۱/۱۵ مرتبه بیشتر به سینه پهلو گرفتار می شوند. با وجود این، در بیمارانی که از کیپسول ریواستیگمین برای درمان کمک می گرفتند، هیچ گونه آسیب جدی مشاهده نشد. سینه پهلو بیماری خطرناکی است و اگر نشانه های آن تداوم و شدت پیدا کند، فرد را تا بستری شدن و حتی کام مرگ می کشاند.

این بررسی برای نخستین بار به مقایسه خطر ابتلا به سینه پهلو همراه با داروهای مختلف ضد زوال عقل و اثر شکل دارو روی شدت آن پرداخت. این احتمال قوی است که نتایج، ارتباطی به تفاوت بین شکل مولکولی، مانند هنگامی که سینه پهلو فقط در شکل پیچ ریواستیگمین ظاهر شد، نداشته باشد.

سینه پهلو یکی از شایع ترین علت های بستری شدن و مرگ در جمعیت مورد مطالعه بوده است.

• افرادی که از داروهای تجویز شده آلزایمر استفاده می کنند، بیش از دیگران به کندتپشی دچار می شوند



▲ شکل ۵ گالاتامین، سامانه عصبی را در پیشبرد کاهش التهاب فعال می کند

پژوهشگران بنیاد آنتاریو^{۳۱} و بیمارستان سنت مایکل^{۳۲} تورنتو نتایج ابتلا به کندتپشی ۱/۴ میلیون نفر از افراد ۶۷ ساله و بالاتر از آن را تحلیل کردند که داروهای مهارکننده کولین استراز شامل دونپزیل، ریواستیگمین و گالاتامین مصرف کرده بودند.

ضربان غیرعادی قلب که به کمتر از ۶۰ ضربه در دقیقه برسد با عنوان کندتپشی تعریف می شود که با خستگی، تپش قلب، تنگی نفس و حتی مرگ می تواند خطر آفرین باشد.

در پایان مشخص شد کندتپشی در بیمارانی که از داروهای نامبرده استفاده می کنند دو برابر بیشتر از افراد دیگر است. بنابراین کارشناسان عرصه سلامت، باید مصرف این داروها را در مبتلایان به کندتپشی ارزیابی کنند.

آینده آلزایمر

رازادین به پایان عمر تجاری خود در ایالات متحده نزدیک شده است. درآمد روبه کاهش شرکت جانسون و جانسون^{۳۳} در سال ۲۰۰۸، رقابت عمومی در حال گسترش در اتحادیه اروپا و به ویژه ورود شرکت داروسازی - ژاپنی تاکدا^{۳۴} به این بازار، گواهی بر صحت این گفته هستند.

۳۵/۶ میلیون نفر در سراسر دنیا در سال ۲۰۱۰ در چنگ بیماری زوال عقل اسیر بوده اند. گزارش جهانی آلزایمر برآورد می کند این تعداد تا سال ۲۰۳۰ به ۶۵/۷ میلیون و تا سال ۲۰۵۰ به ۱۱۵/۴ میلیون نفر خواهد رسید. همچنین، افزایش شیوع بیماری و جمعیت سالمند در سال های پیش رو، به بار بیماری خواهد افزود.

* بی نوشت ها

1. galantamine 2. Homer's Odyssey 3. Circe 4. Datura 5. Atropine
6. Galanthus woronowii 7. Lycorimine 8. Acetylcholinesterase

9. Nivalin 10. Barton 11. Norebelladine 12. Reminyl 13. Razadyne
14. Alzheimer, A. 15. Lewy body dementia 16. tardive dyskinesia
17. organophosphorus 18. Memogain 19. Tacrine 20. Donepezil
21. Rivastigmine 22. Physostigmine 23. Ginkgo biloba 24. Memantine
25. Antagonist 26. Maryland
27. Sarin 28. Pyridostigmine 29. Feinstein 30. Pavlov V.A. 31. Ontario
32. St. Michael 33. Johnson & Johnson 34. Takeda

* منابع

1. Consolim-Colombo, F.M., et al. *JCI Insight*, 2017, 2, 1.
2. Ashare, R.L., et al. *Translational Psychiatry*, 2016, 6, 1.
3. Lampela, P., et al. *Annals of Medicine*, 2016, 49, 230.
4. Mucke, H. *Future Sci. OA*, 1, 2015.
5. Heinrich, M. "Ethnopharmacology" John Wiley & Sons, 2015.
6. Aronson, J. K. "Side Effects of Drugs Annual" Newnes, 2014.
7. Dysken MW, et al. *JAMA*, 2014, 311, 33.
8. Heinrich, M., et al. "Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy" Elsevier Health Sciences, 2012.
9. Illig, K.R., Wilson, D.A. "Olfactory Cortex: Comparative Anatomy" Elsevier Ltd., 101-106, 2009.
10. St. Michael's Hospital. "Risk Of Abnormally Slow Heart Rate Twice As High In ScienceDaily", 2009. www.sciencedaily.com/releases/2009/10/091001164233.htm
11. Georges, J. *European Neurological Review*, 2007, 1, 40.
12. Lukey, B.J., et al. "Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics", CRC Press, 2007.
13. University of Maryland Medical Center. "Alzheimer's Medication Shows Promise In Treating Nerve Agent And Pesticide Poisoning", ScienceDaily, 2006. www.sciencedaily.com/releases/2006/08/060809082659.htm
14. Marco-Contelles, J., et al. *Chem. Rev.*, 2006, 106, 116.
15. Micozzi, M. S., Dog T.L. "Women's Health in Complementary and Integrative Medicine: A Clinical Guide" Elsevier Health Sciences, 2005.
16. Emilien, G., et al. "Alzheimer Disease: Neuropsychology and Pharmacology" Springer Science & Business Media, 2004.
17. Raskind, M. A., et al. *Arch Neurol.*, 2004, 61, 252.
18. www.prnewswire.com/news-releases/alzheimers-drugs-market-2012--2017-214787661.html
19. Razadyne, pharmastore.informa.com/product/razadyne/
20. Galantamine, www.alzforum.org/therapeutics/galantamine